

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-115891

(43)Date of publication of application : 20.05.1988

(51)Int.Cl.

C07F 9/58
// A61K 31/675
A61K 31/675

(21)Application number : 61-261588

(71)Applicant : NIPPON SHINYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 31.10.1986

(72)Inventor : KIMURA KIYOSHI
KISE MASAHIRO
MORITA IWAO

(54) 1,2-CONDENSED RING-1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

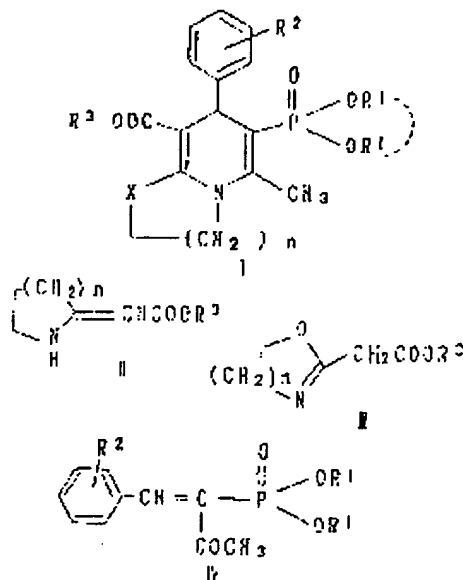
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R¹ is alkyl or alkenyl or two R¹ groups link to represent trimethylene; R² is nitro, trifluoromethyl or halogen; R³ is lower alkyl; X is methylene or O; n is 1W3].

EXAMPLE: Methyl 5-methyl-7-(2-nitrophenyl)-6-(2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-1,2,3,7-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyridine-8-carboxylate.

USE: A hypotensive agent.

PREPARATION: For example, a compound expressed by formula II or III is reacted with a compound expressed by formula IV in an amount of normally 1mol based on 1W1.5mol of the former in an inert solvent at 20W250° C.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-115891

⑤ Int.Cl.⁴
C 07 F 9/58
// A 61 K 31/675

識別記号

ABR
ABU

庁内整理番号

N-6917-4H

④ 公開 昭和63年(1988)5月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑬ 発明の名称 1, 2-縮環-1, 4-ジヒドロピリジン誘導体

⑭ 特 願 昭61-261588

⑮ 出 願 昭61(1986)10月31日

⑯ 発 明 者 木 村 喜 代 史 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑯ 発 明 者 黄 瀬 正 博 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑯ 発 明 者 森 田 岩 男 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑰ 出 願 人 日本新薬株式会社 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

⑱ 代 理 人 弁理士 片 岡 宏

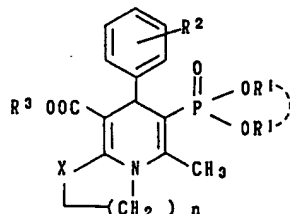
明 細 書

1. 発明の名称

1,2-縮環-1,4-ジヒドロピリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

次の一般式(1)で表わされる1,2-縮環-1,4-ジヒドロピリジン誘導体。



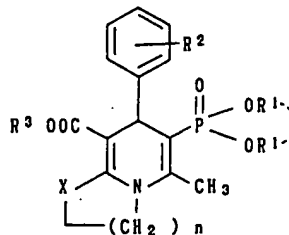
式中、R¹ は、アルキルもしくはアルケニルを表わすか、R¹ と R¹ が結合してプロピレンを表わす。R² はニトロ、トリフルオロメチルまたはハロゲンを表わし、R³ は低級アルキルを表わす。X はメチレンまたは酸素原子を表わし、n は1～

3 の整数を表わす。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、カルシウム拮抗作用に基づく降圧作用および血管拡張作用を有し、高血圧症、狭心症、脳血管障害などの循環器系の疾病の治療および予防に有用な次の一般式(1)で表わされる新規な1,2-縮環-1,4-ジヒドロピリジン誘導体。

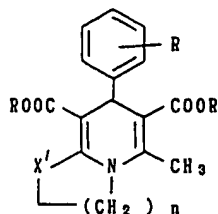


式中、R¹ は、アルキルもしくはアルケニルを表わすか、R¹ と R¹ が結合してプロピレンを表わす。R² はニトロ、トリフルオロメチルまたはハロゲンを表わし、R³ は低級アルキルを表わす。

Xはメチレンまたは酸素原子を表わし、nは1～3の整数を表わす。

(従来の技術)

1,4-ジヒドロピリジン誘導体が冠血管拡張作用、血圧降下作用などを有することは、よく知られている。本発明に類似の化合物として一般式、



(X'は -CH₂ -, -NH-, -NCH₃ -, -S-, または -O- を示す。) で表わされる1,4-ジヒドロピリジン誘導体が知られている(特公昭56-23993号、Liebigs Ann.Chem., 1977, 1888)。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、新規な構造を有し、従来より知られている化合物より優れた降圧作用を有す

る化合物を得ることを目的に研究を重ねた。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは、新規な構造を有する種々の化合物について鋭意研究を重ねた結果、一般式(Ⅰ)で表わされる化合物がその目的に適合していることを見出し、本発明を完成した。

一般式(Ⅰ)において R¹ として表わされるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキルがよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルなどを挙げるができる。R¹ として表わされるアルケニルとしては直鎖状または分枝状の炭素数2～6の低級アルケニルがよく、例えば、ビニル、アリル、イソプロベニル、2-メタリル、2-ブテニル、3-ブテニルなどを挙げるができる。

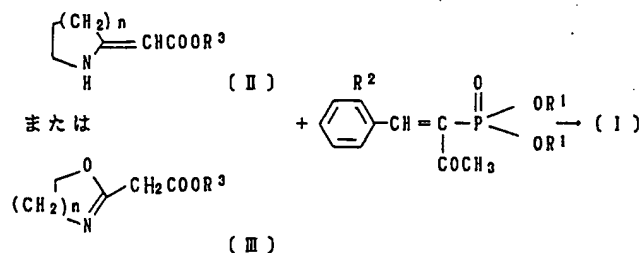
R² として示されるハロゲンとしては塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を挙げることができる。

R² として示されるニトロ、トリフルオロメ

チルもしくはハロゲンはフェニルの2位また3位に置換するのが好ましい。R³ として示されるアルキルとしては、R¹ として例示したごときものを挙げることができる。

本発明化合物は、不斉炭素を有するが、すべての光学活性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲に包含されるものである。

本発明化合物はいずれも文献未載の新規化合物であり、例えば、以下に示す方法によって製造することができる。



(式中、R¹、R²、R³、nは前記と同じ)

即ち(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物と(Ⅳ)を通常、反応に不活性な溶媒(例、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、氷酢酸、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等)中で反応して(Ⅰ)を製造する。反応は20～250℃、便宜的には、使用する溶媒の沸点で行なわれる。(Ⅱ)または(Ⅲ)の使用量は、(Ⅳ)1モルに対し、1～1.5モルである。

かくして得られた目的化合物(Ⅰ)は、反応混合物から通常分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって単離精製することができる。

本発明に用いる原料化合物(Ⅱ)と(Ⅲ)(特公昭56-23993号)、および(Ⅳ)(特開昭59-161392号、特開昭60-248693号)は公知である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1%~99.5%、好ましくは 0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与が特に好ましい。

降圧剤としての用量は、年齢、体重、等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、1~1000mg/日/ヒトの範囲が、好ましくは 1~100mg/日/ヒトの範囲が一般的

である。場合によっては、これ以下で足りるしまた逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日3回に分割して投与することもできる。

(実施例)

以下に本発明化合物の製造にかかる実施例を記載して、本発明を更に具体的に説明する。

(以下余白)

実施例 1

メチル 5-メチル-7-(2-ニトロフェニル)-6-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,2,3,7-テトラヒドロピロロ(1,2-a)ピリジン-8-カルボキシレート

メチル α-(テトラヒドロ-2-ピロリデン)アセテート1.00g(1.1当量)と2-(1-(2-ニトロベンジリデン)アセトニル)-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン2.00gを無水アセトニトリルに溶解し、10時間加熱還流する。冷後析出する結晶を濾取し、酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶して目的物1.87gを得る。mp 220~223℃

元素分析値(C₂₀H₂₃N₂O₇Pとして)；

計算値(%) C=55.30 H=5.34 N=6.45

実測値(%) C=55.30 H=5.29 N=6.48

IR ν_{max}^{cm⁻¹} : 1695, 1620, 1570, 1520, 1400, 1360, 1325, 1160, 1050, 925

NMR (CDCl₃) δ : 1.60~1.74 (1H, m),

1.84~2.20 (2H, m), 2.40~2.60 (1H, m),

2.62 (3H, d, J=2Hz) 2.79~2.98 (1H, m),
3.14~3.30 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.58~
3.70 (1H, m), 3.80~3.92 (1H, m), 3.94~
4.70 (4H, m), 5.66 (1H, d, J=10Hz), 7.20~
7.30 (1H, m), 7.40~7.50 (2H, m), 7.68~
7.72 (1H, m)

実施例 2

メチル 6-ジメトキシホスフィニル-5-メチル-7-(3-ニトロフェニル)-1,2,3,7-テトラヒドロピロロ(1,2-a)ピリジン-8-カルボキシレート

メチル α-(テトラヒドロ-2-ピロリデン)アセテート1.04g(1.1当量)とジメチル 1-(3-ニトロベンジリデン)アセトニルホスホネート2.00gを用い実施例1と同様に反応および後処理をして粗結晶を得、酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶して目的物2.04g、mp 156-157℃を得る。

元素分析値(C₁₉H₂₃N₂O₇Pとして)；

計算値(%) C=54.03 H=5.49 N=6.63

実測値 (%) C = 54.01 H = 5.60 N = 6.73
 IR ν_{max} cm^{-1} : 1690, 1640, 1570, 1530, 1500,
 1445, 1235, 1170, 1160, 1040, 1020, 820
 NMR (CDCl_3) δ : 1.90~2.26 (2H, m),
 2.41 (3H, d, J = 2.5Hz), 2.82~3.02 (1H, m),
 3.24~3.34 (1H, m), 3.37 (3H, d, J = 11Hz),
 3.54 (3H, d, J = 11Hz), 3.65 (3H, s), 3.60
 ~3.90 (2H, m), 4.86 (1H, d, J = 10Hz),
 7.14~7.42 (1H, m), 7.62~7.68 (1H, m),
 7.96~8.10 (2H, m)

実施例 3

メチル 6-ジイソプロポキシホスフィニル-5-
-メチル-7- (3-ニトロフェニル) -1,2,3,7-
テトラヒドロピロロ (1,2-a) ピリジン-8-
カルボキシレート

メチル α - (テトラヒドロ-2-ピロリデン) アセテート 0.93g (1.1当量) とジイソプロピル 1- (3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホネート 2.13g を実施例 1 と同様に反応して反応混合物を濃縮後残留物をシリカゲルカ

ン) アセテート 0.93g とジアリル 1- (3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホネート 2.10g を実施例 3 と同様に黄色油状物 2.27g を得る。

MS (m/e) : M^+ 474 (4.8), 352 (10.0)
 IR ν_{max} cm^{-1} : 1690, 1680, 1640, 1580, 1525, 1390, 1345, 1230, 1170, 1030, 1000, 990, 920
 NMR (CDCl_3) δ : 1.94~2.24 (2H, m), 2.42 (3H, d, J = 2.5Hz), 2.82~3.02 (1H, m), 3.24~3.40 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.57~3.72 (1H, m), 3.80~3.92 (1H, m), 4.04~4.18 (1H, m), 4.27~4.42 (3H, m), 4.93 (1H, d, J = 10Hz), 5.04~5.30 (4H, m), 5.58~5.86 (2H, m), 7.35~7.41 (1H, m), 7.62~7.68 (1H, m), 7.96~8.10 (2H, m)

実施例 5

メチル 4-メチル-2- (2-ニトロフェニル) -3-
-3- (2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン
-2-イル) -6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピリ
ド (1,2-a) ピリジン-1-カルボキシレート

ラムクロマトグラフィーに付し精製し、黄色油状物 1.63g を得る。

MS (m/e) : M^+ 478 (12.3), 356 (100)
 IR ν_{max} cm^{-1} : 1690, 1680, 1580, 1520, 1390, 1380, 1350, 1230, 1170, 1110, 1000, 970
 NMR (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, d, J = 6Hz), 1.15 (3H, d, J = 6Hz), 1.17 (3H, d, J = 6Hz), 1.25 (3H, d, J = 6Hz), 1.92~2.20 (2H, m), 2.39 (3H, d, J = 2.5Hz), 2.83~3.02 (1H, m), 3.25~3.40 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.56~3.70 (1H, m), 3.78~3.90 (1H, m), 4.24~4.56 (2H, m), 4.97 (1H, d, J = 10Hz), 7.32~7.40 (1H, m), 7.64~7.70 (1H, m), 7.96~8.12 (2H, m)

実施例 4

メチル 6-ジアリロキシホスフィニル-5-メチル-7-
(3-ニトロフェニル) -1,2,3,7-テトラ
ヒドロピロロ (1,2-a) ピリジン-8-カルボ
キシレート

メチル α - (テトラヒドロ-2-ピロリデン

メチル α - (ヘキサヒドロ-2-ピリジニリデン) アセテート 1.10g (1.1当量) と 2- (1- (2-ニトロベンジリデン) アセトニル) -2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン 2.00g を用い、実施例 1 と同様に反応および後処理をして、黄色結晶の目的物 2.34g を得、酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶して 1.83g、mp 206~209℃ を得る。

元素分析値 (C₂₁H₂₅N₂O₇P として) :

計算値 (%) C = 56.25 H = 5.62 N = 6.25

実測値 (%) C = 56.03 H = 5.71 N = 6.25

IR ν_{max} cm^{-1} : 1740, 1690, 1630, 1580, 1520, 1410, 1360, 1240, 1160, 1050, 940, 865, 780
 NMR (CDCl_3) δ : 1.58~2.04 (5H, m), 2.38~2.58 (1H, m), 2.62 (3H, d, J = 2Hz), 2.72~2.93 (1H, m), 3.50~3.79 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.92~4.68 (4H, m), 5.56 (1H, d, J = 12Hz), 7.20~7.48 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 8Hz)

実施例 6

メチル 3-ジメトキシホスフィニル-4-メチル-2-(3-ニトロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピリド(1,2-a)ビリジン-1-カルボキシレート

実施例5と同様にして黄色結晶(エーテルから再結晶)を得る(収率44%)。mp 97~99℃
 元素分析値(C₂₀H₂₅N₂O₇Pとして):
 計算値(%) C=55.05 H=5.77 N=6.42
 実測値(%) C=54.97 H=5.87 N=6.45
 IR ν_{max}⁻¹: 1690, 1630, 1520, 1350, 1160, 1020, 810, 780
 NMR (CDCl₃) δ: 1.70~2.04 (4H, m), 2.39 (3H, d, J=2.8Hz), 2.72~2.90 (1H, m), 3.50~3.58 (1H, m), 3.60~3.80 (2H, m), 3.51 (3H, d, J=12Hz), 3.59 (3H, d, J=12Hz), 3.69 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=12Hz), 7.34~7.42 (1H, m), 7.64~7.68 (1H, m), 7.96~8.04 (2H, m)

実施例7

メチル 3-ジアリルオキシホスフィニル-4-

計算値(%) C=56.05 H=5.35 N=2.97
 実測値(%) C=56.32 H=5.40 N=3.02
 IR ν_{max}⁻¹: 1740, 1660, 1590, 1550, 1505, 1310, 1110, 1050, 1030, 930

実施例9

メチル 3-ジイソプロポキシホスフィニル-4-メチル-2-(3-ニトロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピリド(1,2-a)ビリジン-1-カルボキシレート

実施例5と同様にして淡褐色油状物を収率24%で得る。MS (m/e): M⁺ 492 (12.9), 327 (100)
 IR ν_{max}⁻¹: 1690, 1630, 1530, 1380, 1350, 1230, 1160, 990, 970

実施例10

メチル 5-メチル-6-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)1,2,3,7-テトラヒドロ-7-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピロロ(1,2-a)ビリジン-8-カルボキシレート

メチル-2-(3-ニトロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピリド(1,2-a)ビリジン-1-カルボキシレート

実施例5と同様にして黄色結晶(エーテルから再結晶)を得る(収率53%)。mp 71~4℃
 元素分析値(C₂₄H₂₉N₂O₇Pとして):
 計算値(%) C=59.01 H=5.98 N=5.73
 実測値(%) C=58.88 H=6.10 N=5.77
 IR ν_{max}⁻¹: 1680, 1630, 1570, 1530, 1400, 1350, 1230, 1160, 1010, 920

実施例8

メチル 4-メチル-3-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピリド(1,2-a)ビリジン-1-カルボキシレート

実施例1と同様にして無色結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)を得る(収率45%)。mp 230-231℃
 元素分析値(C₂₂H₂₅F₃NO₅Pとして):

実施例1と同様にして無色結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)を得る(収率45%)。mp 190-192℃
 元素分析値(C₂₁H₃₃F₃NO₅Pとして):
 計算値(%) C=55.15 H=5.07 N=3.06
 実測値(%) C=55.42 H=5.02 N=3.12
 IR ν_{max}⁻¹: 1695, 1660, 1570, 1345, 1310, 1220, 1180, 1140, 1100, 1060, 920

実施例11

エチル 7-(2-ニトロフェニル)-6-(2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-7H-オキサゾロ(3,2-a)-ビリジン-8-カルボキシレート

2-(1-(2-ニトロベンジリデン)アセトニル)-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン 2.2gとエチル 2-オキサゾリンアセテート1.21gを10mlのアセトニトリルに溶解し、15時間加熱還流する。反応液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し黄色結晶(酢酸エチルから再結晶)1.20gを得る。

mp 250-252℃

元素分析値 (C₂₀H₂₃N₂O₈Pとして) :

計算値 (%) C=53.34 H=5.15 N=6.22

実測値 (%) C=53.35 H=5.28 N=6.34

IR ν_{max}⁻¹ : 1650, 1525, 1410, 1280, 1240, 1050

NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, t, J=6Hz) ,
 1.70~1.76 (1H, m) , 2.23~2.56 (1H, m) ,
 2.61 (3H, d, J=2.5Hz) , 3.86~4.70 (10H, m)
) , 5.80 (1H, d, J=10Hz) , 7.21~7.30 (1H, m)
) , 7.44~7.46 (2H, m) , 7.74~7.80 (1H, m)

手続補正書 (自発)

昭和62年3月23日
昭和62年1月7日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和61年特許願第261588号

2. 発明の名称

1,2-縮環-1,4-ジヒドロピリジン誘導体

3. 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏

5. 補正指令の日付

(自 発)

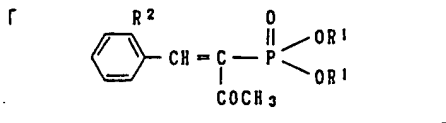
6. 補正の対象

特許請求の範囲の欄
明細書の発明の詳細な説明の欄方式
審査

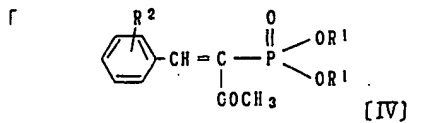
7. 補正の内容

(1) 明細書第1頁特許請求の範囲を、別紙のとおり
に訂正する。(2) 明細書第2頁第8行に「濃縮」とあるのを、
「縮環」に訂正する。(3) 明細書第2頁下から3行目に「プロピレン」と
あるのを、「トリメチレン」に訂正する。

(4) 明細書第5頁第11行以下に掲げる化学構造式中



とあるのを、



に訂正する。

(5) 明細書第7頁最下行に「1~100mg」とあるの

を、「2~100mg」に訂正する。

(6) 明細書第8頁第3行に「1日3回」とあるのを、
「1日2~3回」に訂正する。(7) 明細書第15頁第3行に「(1,2,-a)」とあるの
を、「(1,2-a)」に訂正する。(8) 明細書第16頁第14行の「ロメチ…」から同頁第
15行の「…ロ」までアンダーラインが欠けている部
分に、アンダーラインを補充する。(9) 明細書第17頁下から5行目以下同頁最下行まで
に化学名が記載されているが、その中で下から4行
目に「…イル) 1,2,3,7-」とあるのを、ハイフンを
挿入して「…イル) -1,2,3,7-」に、また下から2
行目に「) -ピロロ…」とあるのを、ハイフンを削
除して「) ピロロ…」に、それぞれ訂正する。(10) 明細書第18頁第11行に「ジオキサ-ホスホリナ
ン」とあるのを、「ジオキサホスホリナン」に訂正
する。

以上

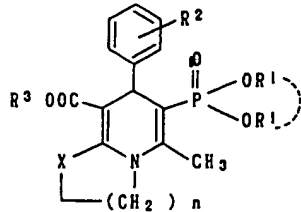
(別紙)

手続補正書(自発)

昭和62年12月1日

特許請求の範囲

次の一般式(1)で表わされる1,2-縮環-1,4-ジヒドロピリジン誘導体。



式中、R¹は、アルキルもしくはアルケニルを表わすか、R¹とR¹が結合してトリメチレンを表わす。R²はニトロ、トリフルオロメチルまたはハロゲンを表わし、R³は低級アルキルを表わす。Xはメチレンまたは酸素原子を表わし、nは1~3の整数を表わす。

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和61年特許願第261588号

2. 発明の名称

1,2-縮環-1,4-ジヒドロピリジン誘導体

3. 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 阿萬 英昭

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏

5. 補正指令の日付

(自発)

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書第7頁第3行に

「毒性」とあるのを、

「無毒性」に訂正する。

(2) 明細書第13頁第6行に、

「1R_ν」とあるのを、

「1R_ν」に訂正する。

以上